

**Cesar P. Damasio**

Acadêmico do Curso de Medicina do Centro Universitário Lusiada (UNILUS).

**David J. P. Fingerhut**

Acadêmico do Curso de Medicina do Centro Universitário Lusiada (UNILUS).

**Mauro Z. Lima**

Acadêmico do Curso de Medicina do Centro Universitário Lusiada (UNILUS).

**Mayara G. S. dos Reis**

Acadêmica do Curso de Medicina do Centro Universitário Lusiada (UNILUS).

**Rafael Ehrenfreund**

Acadêmico do Curso de Medicina do Centro Universitário Lusiada (UNILUS).

**Renata R. F. C. Oliveira**

Acadêmico do Curso de Medicina do Centro Universitário Lusiada (UNILUS).

**Paulo E. A. Baldin**

Mestre do Curso de Medicina do Centro Universitário Lusiada (UNILUS).

**Vera E. V. Rullo**

Pós-Doutora do Curso de Medicina do Centro Universitário Lusiada (UNILUS).

*Artigo recebido em abril de 2016 e  
aprovado em abril de 2016.*

## REVISÃO SISTEMÁTICA COM METANÁLISE RELACIONANDO AS TAXAS DE ALEITAMENTO MATERNO COM A PREVALÊNCIA DE INFECÇÕES URINÁRIAS EM CRIANÇAS

### RESUMO

**Introdução:** O papel protetor do Aleitamento Materno (AM) contra as infecções na infância é largamente conhecido e se destaca na literatura tanto do ponto de vista da plausibilidade biológica relacionada aos diversos componentes imunológicos do leite materno como do das evidências científicas demonstradas até o presente momento. **Objetivo:** Revisar a literatura para estabelecer as evidências do papel protetor do AM contra as IU. **Método:** Realizamos revisão sistemática com metanálise de quatro trabalhos previamente selecionados no PUBMED, com os descritores em inglês: Breastfeeding & Urinary Tract Infection. **Resultados:** O Aleitamento materno reduziu o risco de infecção urinária em 32%, com NNT= 3, com baixa heterogeneidade (I<sup>2</sup>=0%) e p<0,001.

**Palavras-Chave:** Aleitamento Materno. Infecção do Trato Urinário.

### SYSTEMATIC REVIEW WITH META-ANALYSIS RELATING THE BREASTFEEDING RATES MOTHER WITH INFECTION PREVALENCE URINARY IN CHILDREN

### ABSTRACT

**Introduction:** The Shield of Breastfeeding against childhood infections paper is widely known and stands out in the literature from the point of view of biological plausibility related to various immune active constituents of human milk as the scientific evidence demonstrated until today. **Objective:** Review the literature to establish evidence of the protective role of breastfeeding against IU. **Method:** We conducted a systematic review and meta-analysis of four studies previously selected in PUBMED with the descriptors in English: Breastfeeding & Urinary Tract Infection. **Results:** The Breastfeeding reduced the risk of urinary tract infection in 32%, NNT = 3, with low heterogeneity (I<sup>2</sup> = 0%) and p <0.001.

**Keywords:** Breastfeeding. Urinary Tract Infection.

## INTRODUÇÃO

O papel protetor do Aleitamento Materno (AM) contra as infecções na infância é largamente conhecido e se destaca na literatura tanto do ponto de vista da plausibilidade biológica relacionada aos diversos componentes imunotativos do leite materno<sup>1</sup> como do das evidências científicas demonstradas até o presente momento<sup>2</sup>.

Nada mais natural, portanto, do que supor-se que tal efeito possa se dar também em relação às Infecções Urinárias (IU)<sup>3</sup>.

As IU são uma das mais prevalentes formas de infecção da infância, estão associadas à mortalidade infantil, são causa de morbidade de curto prazo relativa às internações, de longo prazo associadas ao déficit de função renal e de elevação dos custos no sistema de saúde<sup>4</sup>.

Os fatores de risco para as IU são: idade, sexo, estado de colonização periuretrais, imunidade, anomalias geniturinárias e iatrogenia<sup>5</sup>.

A frequência das IU sofre grande influência da idade quando consideramos os sexos, assim as taxas nos meninos variam de 2,7% para 0,3% e inversamente de 1% para 3% nas meninas se considerarmos os períodos de lactente e pré escolar<sup>6</sup>.

Na maioria dos casos, as IU ocorrem através da ascensão de bactérias facultativas aeróbias originadas da flora intestinal para o trato urinário. Tais bactérias têm sua fixação na mucosa prejudicada por ação da Imunoglobulina A (IgA), anticorpo presente no leite materno, o qual é transferido para o Recém Nascido (RN) durante a amamentação, impedindo, assim, o primeiro passo da maioria das infecções<sup>6</sup>.

Além disso, o leite materno possui outras proteínas que atuam como fatores de proteção. A lactoferrina, que é a principal delas no leite maduro, tem a capacidade de eliminar bactérias, vírus e fungos (tanto moléculas inteiras, quanto seus fragmentos), sem induzir inflamação. Isto ocorre por meio do seu poder de bloquear o fator de transcrição kB-nuclear de células do sistema imune inato, evitando a produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como a interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e IL-6.

Outra capacidade protetora do leite está no fornecimento de frações substanciais de oligossacarídeos, os quais funcionam como análogos dos receptores para micro-organismos uropatogênicos, impedindo sua ligação às membranas das mucosas<sup>6</sup>.

Todos estes componentes do leite materno, assim como sua capacidade única de estimular o sistema imunitário do lactente, parecem tornar os uropatógenos menos capazes de ascender ao trato urinário e estabelecer infecções e levaram os autores a revisar a literatura no sentido de esclarecer o real papel protetor do AM em relação as IU.

## OBJETIVOS

Revisar a literatura para estabelecer as evidências do papel do AM em relação as IU na infância.

## METODOLOGIA

Este estudo é uma revisão sistemática com metanálise considerando-se a possibilidade de infecções urinárias em crianças menores de seis anos para as quais foi testado como fator protetor o aleitamento materno tendo como resultado final a presença de cultura positiva ao exame de urina controlada pela ausência da mesma. No site de busca do PUBMED<sup>7</sup> com os descritores Breastfeeding & Urinary Tract Infection foram listadas 72 citações, após as leituras dos títulos e resumos foram consideradas elegíveis 19 artigos dos quais 15 foram descartados por não rematar a estratégia da revisão.

Nos resultados são apresentados 04 estudos originais de caso-controle avaliados pela escala de Newcastle Ottawa. Após essa avaliação foi feito o cálculo de metanálise seguido pela avaliação de heterogeneidade aceitando-se para hipótese de nulidade o intervalo de confiança de 95% ( $p < 0,05$ ) com o software RevMan versão 5.3<sup>8</sup>.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

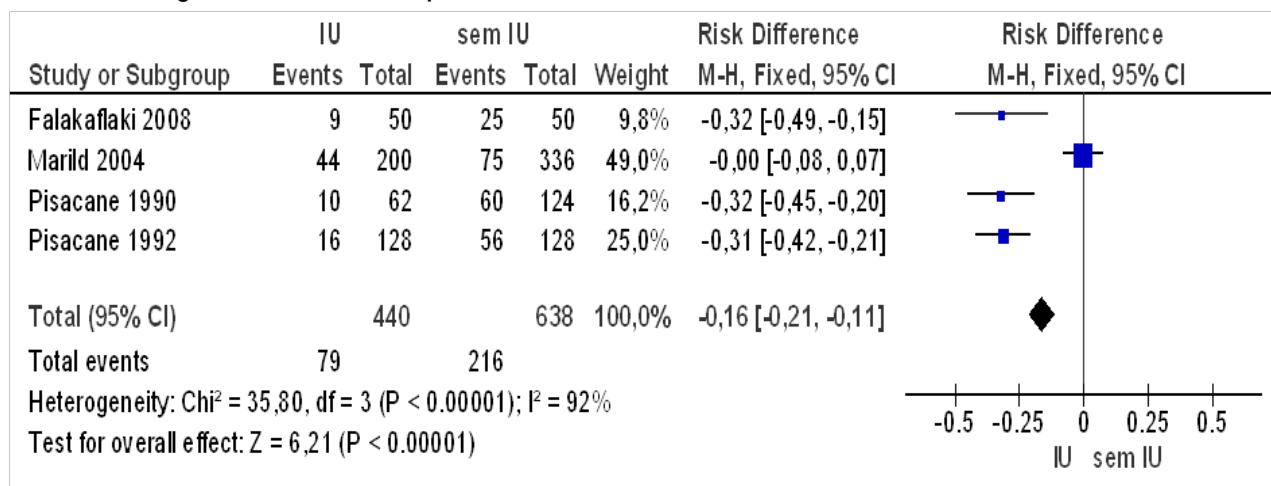
Tabela 1. Avaliação dos artigos pela escala de Newcastle Ottawa para estudos de caso controle.

Autor	Ano	Seleção	Comparabilidade	Exposição
		****	**	***
Falakaflaki	2008	***	**	**
Marild	2004	****	**	***
Pisacane	1990	*	**	***
Pisacane	1992	***	**	***

Tabela 2. Frequência da positividade ou não da urocultura em crianças amamentadas.

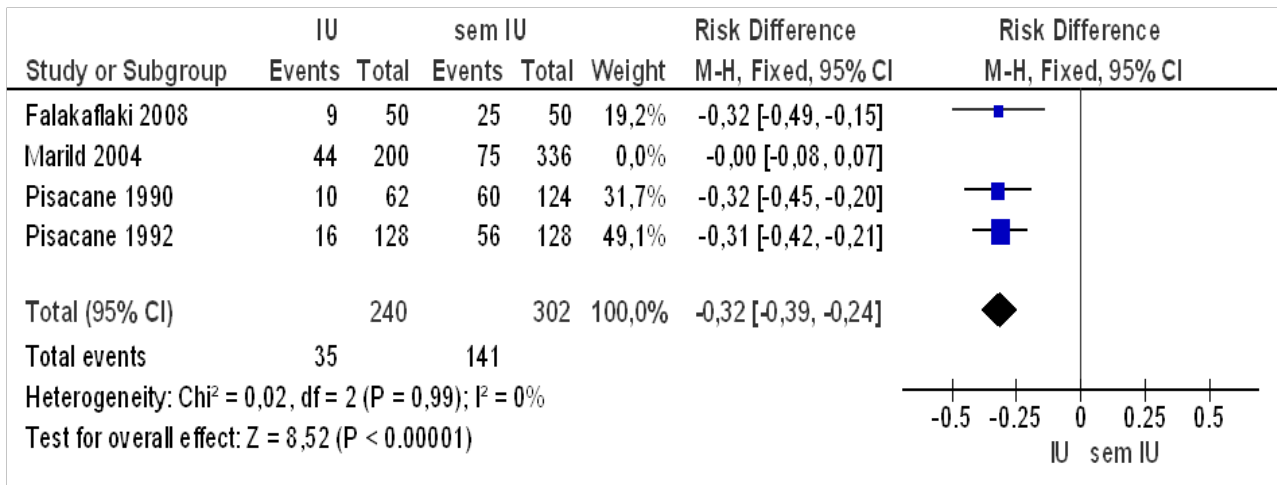
	Ano	IU	Sem IU	Total
		n/N (%)	n/N (%)	
Falakaflaki	2008	9/50 (18%)	25/50 (50%)	50
Marild	2004	44/200 (22%)	75/336 (22%)	336
Pisacane	1990	10/62 (16%)	60/124 (48%)	124
Pisacane	1992	16/128 (12%)	56/128 (43%)	128
Total		79/440 (18%)	216/638 (34%)	638

Figura 1. Metanálise da positividade ou não da urocultura em crianças amamentadas.



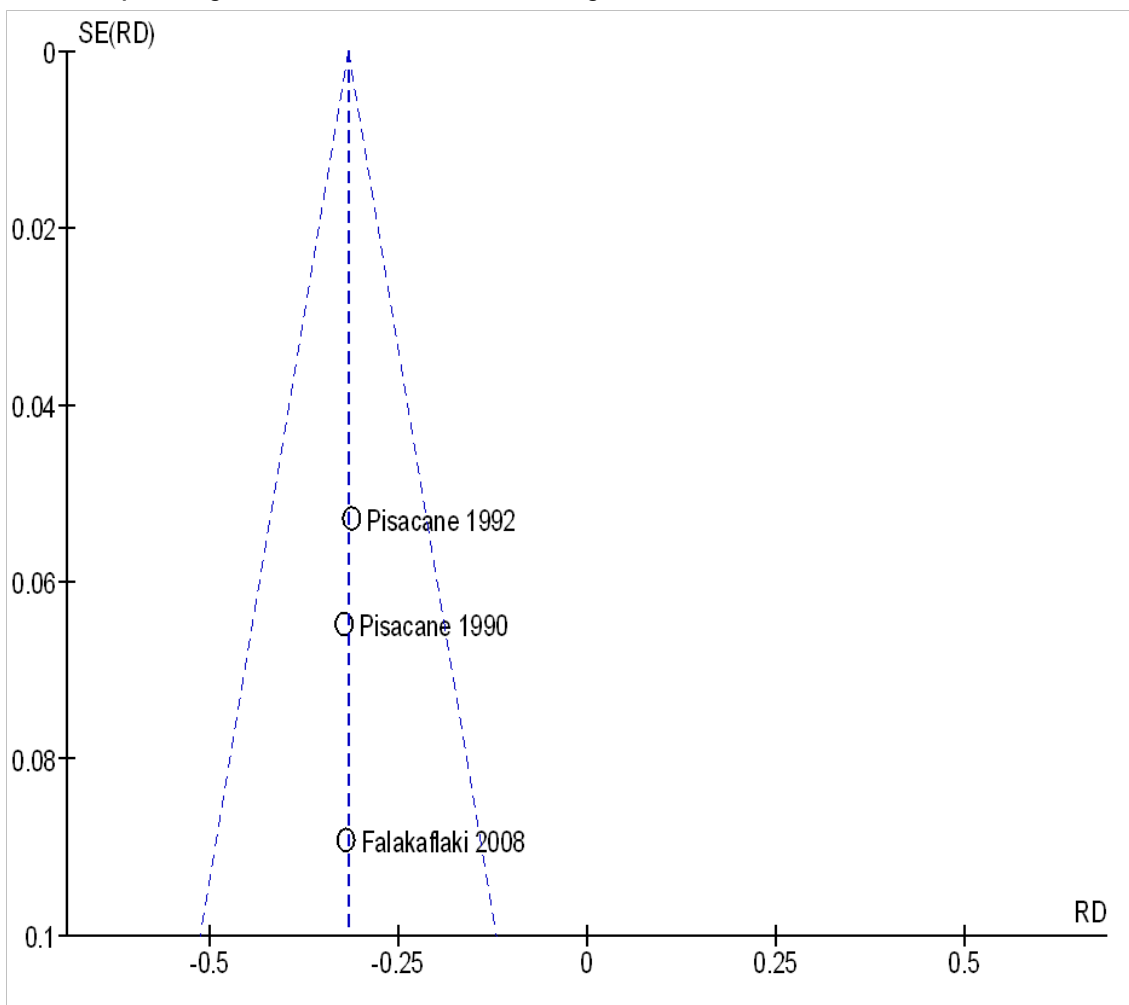
O Aleitamento materno reduziu o risco de infecção urinária em 16% com NNT= 6, mas com grande heterogeneidade ( $I^2 = 92\%$  e  $p < 0,001$ ) provavelmente devidos aos dados de Marild 2004.

Figura 2. Metanálise da positividade ou não da urocultura em crianças amamentadas após desconsiderar os dados de Marild 2004.



O Aleitamento materno reduziu o risco de infecção urinária em 32%, com NNT= 3, com baixa heterogeneidade ( $I^2=0\%$ ) e  $p<0,001$ .

Figura 3. Funnel-plot do gráfico acima mostrando a homogeneidade da metanálise sem o estudo de Marild 2004.



## DISCUSSÃO

A relação entre o AM e a possível proteção para IU em crianças é largamente discutida na literatura e diversos autores decidiram realizar estudos originais com desenhos variados, mas basicamente de caso e/ou de caso controle para clarear esta relação<sup>9,10, 11, 12</sup>.

Por conta do quadro clínico de IU na infância, quase sempre relacionado à episódios agudos febris fica impossível um desenho de coorte ou mesmo ensaios clínicos controlados, randomizados ou não. Tal fato nos obrigou como estratégia a analisar os estudos de caso-controle, para os quais foi aplicada a escala de Newcastle Ottawa (NOS).

Foram considerados nos nossos resultados 04 artigos originais como se seguem.

Em 2008, B. Falakflaki et al no Irã com uma amostra de 100 crianças menores de um ano: 50 com IU por amostras colhidas com saco coletor com crescimento de  $10^5$  colônias/ml de agente único e/ou punção supra púbica com crescimento igual ou acima de  $10^4$  colônias/ml de agente único controladas internadas na enfermaria pediátrica do hospital Valiasr em Zanjan controladas com 50 crianças saudáveis seguidas na rede pública de saúde local ambos no período de fevereiro de 2004 a julho de 2005

Na nossa avaliação NOS o trabalho não recebeu a nota máxima porque os controles de seleção foram obtidos de dados hospitalares, e não diretamente selecionados de uma amostra na comunidade e na exposição, o trabalho perdeu um ponto porque as amostras não foram coletadas todas da mesma forma

Em 2004, S. Marild et al publicou um trabalho de caso-controle com o objetivo de relacionar o efeito protetor do aleitamento materno para infecções urinárias em crianças. O estudo foi realizado com 536 crianças de 0-6 anos de idade, as quais foram selecionadas do departamento de pediatria dos hospitais Mölndal e Queen Silvia, ambos localizados em Göteborg, na Suécia.

Para definir IU foi utilizado como critério febre  $\geq 38,5^\circ\text{C}$  associada à bacteriúria em 24h, sendo coletada através de: punção supra púbica com crescimento de qualquer numero de unidade formadora de colônia (UFC) por mL em uma amostra; jato médio urinário com crescimento de 100.000 UFC por mL em uma amostra; e saco coletor de urina com crescimento de 100.000 UFC por mL em duas amostras separadas.

O autor considerou amamentadas as crianças com mediana de AM exclusivo acima de 15 semanas.

Os dados referentes ao aleitamento foram coletados por meio de questionários enviados às mães de todas as crianças participantes do estudo e esse estudo obteve nota máxima na escala NOS.

Em 1990 e 1992, Alfredo Pisacane publicou dois estudos de caso-controle com crianças de 0-6 meses para verificar a relação entre AM e IU. Ambas as amostras foram admitidas do Hospital Universitário de Pediatria de Napoles, sendo que no primeiro estudo foram recrutadas 186 crianças e no segundo 256 crianças.

Em 1990, a seleção dos 62 casos foi realizada no período de janeiro de 1980 a dezembro de 1988. O grupo controle era composto por 124 crianças, sendo que 62 eram da clinica do autor, sem referencia quanto ao estado progresso de saúde do grupo. Segundo a NOS, essas características de seleção do grupo controle perdem dois pontos nesse quesito, pois os grupos não foram selecionados no mesmo local.

A definição utilizada pelo autor para as crianças com IU foi de uma cultura de urina feita no próprio hospital com crescimento de 100.000 UFC por mL de uma única espécie, associada aos sintomas clínicos de déficit de crescimento, vômito, diarreia ou febre e como não foram relatadas as formas de coleta retiramos outro ponto no quesito seleção da escala de avaliação.

Nesse estudo, a nota de corte de AME foi a mediana em 8 semanas.

Já em 1992, a seleção dos casos ocorreu no período de janeiro de 1976 a dezembro de 1989. Foram escolhidas 128 crianças para o grupo de casos, com diagnostico de IU. O grupo controle era composto por 128 crianças que apresentavam doenças agudas e que haviam realizado exame de urina, com resultado negativo. Segundo a NOS o artigo perdeu um ponto devido ao método de seleção do grupo controle, pois os dados foram obtidos dos prontuários das crianças escolhidas sendo colocadas nas seguintes categorias: 100% amamentação, amamentação combinada com mamadeira, 100% alimentado por mamadeira. Para evitar vieses as crianças foram recategorizadas em: A) Que já foram amamentadas e B) Que nunca foram amamentadas.

Neste caso, o método de diagnostico para IU foi: duas culturas de urina, as quais apresentaram mais de 104 colônias / ml de uma única espécie bacteriana. As amostras de urina foram colhidas por meio de um saco coletor de urina pediátrico estéril, sendo removido no máximo 30 minutos após a aplicação.

A metanálise dos 04 estudos mostrou uma heterogeneidade alta ( $I^2=92\%$  e  $p<0,001$ ) provavelmente devido aos resultados de Marild e colaboradores apesar de que no estudo original o efeito protetor do AM para IU mostrou uma redução de 52% ( $p<0,05$ ) dos casos de IU nos amamentados.

Decidimos refazer os cálculos dessa vez desconsiderando-se o estudo de Marild e colaboradores dessa vez com heterogeneidade baixa ( $I^2=0\%$  e  $p<0,01$ ) e homogeneidade comprovada pelo Funnel-plot. Os resultados da metanálise mostraram uma redução de 32% dos casos de IU no grupo amamentado com significância estatística ( $p<0,01$ ).

## CONCLUSÃO

As evidências mostram que o AM é um fator protetor para as IU na infância.

## REFERÊNCIAS

1. PETER W. HOWIE, J. STEWART FORSYTH, SIMON A. OGSTON, ANN CLARK AND CHARLES DU V. FLOREY; Protective Effect Of Breastfeeding Against Infection; *BMJ: British Medical Journal*; Vol. 300, No. 6716 (Jan. 6, 1990), pp. 11-16.
2. BAUCHNER, HOWARD, JOHN M. LEVENTHAL, AND EUGENE D. SHAPIRO. "Studies of breast-feeding and infections: how good is the evidence?" *Jama* 256.7 (1986): 887-892.
3. PISACANE, ALFREDO, et al. "Breast-feeding and urinary tract infection." *The Journal of pediatrics* 120.1 (1992): 87-89.
4. FOXMAN, BETSY. "Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs." *The American journal of medicine* 113.1 (2002): 5-13.
5. CONWAY, PATRICK H., et al. "Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials." *Jama* 298.2 (2007): 179-186.
6. MARCUS RICCABONA; Urinary tract infections in children; *Current Opinion in Urology* 2003 Jan;13(1):59-62.
7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/more/>
8. [http://tech.cochrane.org/Revman versão 5.3/more/](http://tech.cochrane.org/Revman%20vers%C3%A3o%205.3/more/)
9. B. FALAKAFLAKI, A. AHMADIAFSHAR; Hong Kong; Protective Effect of Breast Milk Against Urinary Tract Infection; *Journal of Pediatrics* Vol. 13.No 4, 2008.
10. MARILD, S. HANSSON, JODAL, U.ODÉN, A. AND SVEDBERG, K. (2004), Protective effect of breastfeeding against urinary tract infection. *Acta Paediatrica*, 93: 164–167. doi: 10.1111/j.1651-2227.2004.tb00699.x
11. <http://www.cirp.org/library/disease/UTI/pisacane/more/>
12. ALFREDO PISACANE, MD, MSC, LIBERATORE GRAZIANO, MD, GIANFRANCO MAZZARELLA, MD, BENEDETTO SCARPELLINO, MD, AND GREGORIO ZONA, Breast-feeding and urinary tract infection; *Journal Of Pediatrics*, Volume 120, Number 1: Pages 87-89, January 1992.